Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Artilleriestraße
Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Stoeckel

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Geschlechtshormone der menschlichen Plazenta

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Konrad Brandsch
aus Mediasch in Siebenbürgen

Tag der Promotion: 12. 10. 1935

Buhdruckerei Hans Adler, Inh.: E. Panzig & Co., Greifswald
Spezialdruckerei für Dissertationen

411

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. Philipp

Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Stoeckel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Die vorliegende Arbeit erbringt eigene tierexperimentelle Untersuchungen über die Sexualhormone, insbesondere über die Hormone der Plazenta; es ist darin versucht worden, möglichst im Anschluß und unter Berücksichtigung der bisher bekannten Forschungsergebnisse die Hormonverhältnisse und die hormonalen Leistungen der Plazenta kennen zu lernen, um die sich ergebenden Aufschlüsse als Hinweise zur Physiologie der Sexualhormone nutzbar werden zu lassen.

Die Arbeit wurde unter der Leitung des Herrn Privat-Dozenten Dr. Philipp an der Univ. Frauenklinik in Berlin (Direktor: Geh. Rat Prof. Stoeckel) unternommen und stellt im wesentlichen eine Weiterführung seiner eigenen Studien auf diesem Gebiete dar.

Wir werden nach einer kurzen Übersicht auf den Weg der Sexualhormonforschung und nach näherer Betrachtung der Forschungsergebnisse, an die unsere Untersuchungen unmittelbar Anschluß nehmen, auf die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen und ihre Ergebnisse eingehen.

Die Forschung über die innere Sekretion beginnt mit den Studien über den Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Entwickelung der geschlechtlichen Merkmale. Berthold studierte (1849) zuerst an Hähnen die Ausfallserscheinungen nach der Kastration und den Ausgleich dieser Entwickelungsstörung nach Wiederimplantation der Geschlechtsdrüsen. Diese Versuche bilden den Auftackt zur Hormonforschung; sie bleiben allerdings lange unbeachtet und finden erst viel später in den Arbeiten (1889) Brown Sequards ihre methodische und erfolgreiche Fortsetzung. Brown Sequard nimmt wieder den Weg des Tierversuches auf, und an ihn schließt sich die moderne Forschung über die innere Sekretion an, deren Gebiet in der Folgezeit bis heute eine weite Vertiefung und Verbreiterung gefunden hat.

Brown Sequards Tierversuche beschränken sich auf Studien über die männlichen Geschlechtsdrüsen; nach ihm nimmt Morris mit der Transplantation eines menschlichen Ovars die Erforschung

des Einflusses der weiblichen Geschlechtsdrüsen auf die spezifisch geschlechtliche Entwicklung auf (1897). Knauer und Halban setzten diese Studien fort (1902). Halban erkannte als erster auch der Plazenta selbständige innersekretorische Funktion zu; diese Annahme, aus klinischer Erfahrung erwachsen, wurde erst durch Waldstein sichergestellt.

Die Forschung über die innere Sekretion der Sexualdrüsen ist im wesentlichen auf den Tierversuch aufgebaut. Mit Hilfe des Tierexperimentes erschließen wir aus den Ausfallserscheinungen, die sich nach Fortfall der Sexualdrüsen und aus den Veränderungen, die sich nach der Implantation reifer Geschlechtsdrüsen an sexuell in Ruhe befindlichen Tieren einstellen, ihren hormonalen Wirkungscharakter. Die Ausfallserscheinungen, die sich nach Vollkastration einstellen, die Atrophie der Geschlechtsorgane, das Ausfallen des Genitalzyklus und das Schwinden der sekundären Geschlechtsmerkmale, dürfen wir dem Ausbleiben des formativ wirkenden Hormonreizes zuschreiben. Diese neutralisierende körperliche Fehlentwicklung der Kastraten findet ihren Ausdruck gleichzeitig auch in dem psychischen Verhalten. Nach Implantation reifer Geschlechtsdrüsen an sexuell ruhende — infantile oder senile — Tiere tritt unter der Wirkung der miteingeführten Hormone eine unzeitige Brunst ein.

Mit diesen Versuchen und ihren Ergebnissen war die Pflüggersche Anschauung über den Funktionsmechanismus der Ovarien überholt, einen letzten Beweis gegen eine Ovarialfunktion auf der Basis nervöser Korrelation und für das ursächliche Wirken spezifischer Hormone erbrachten die erfolgreichen Versuche mit der Injektion von Drüsenextrakten: Drüsenextrakte wirken im Tierversuch ebenso, wie die Impkantation der Drüse selbst. Marrshal und Jolly konnten an einer kastrierten Hündin nach Injektion von Ovarialextrakt das Wiedereintreten der Brunst beobachten.

Nach solchen grundlegenden, einleitenden Versuchen haben vor allen Dingen Fellner und Hermann in ausgedehnten Untersuchungen an infantilen Kaninchen und Meerschweinchen die Wirkung von Extrakten aus den Ovarien und der menschlichen Plazenta geprüft. Fellner konnte mit wässerigen und alkoholischen Extrakten den gesamten Genitaltraktus zur Hypertrophie, weit über das Maß physiologischer Reife, bringen. Hermann bestätigte in späteren Versuchen diese Beobachtungen Fellners und stellte überdies noch fest, daß die wirksame Substanz auf die

männlichen Geschlechtsdrüsen eine Entwicklungshemmung ausübt, also demnach geschlechtsspezifisch sei. Diese Feststellungen ergaben in der wachstumsfördernden Wirkung auf den Geschlechtsstraktus, vor allen Dingen auf den Uterus, einen einfachen Weg zum Nachweis der fraglichen, damals chemisch noch ganz unbekannten Agenzien.

Der Uteruswachstumstest konnte zum Nachweis des wirksamen Hormons wohl benutzt werden, allein als physiologisches Maß, zur mengenmäßigen Auswertung der Untersuchungen ist dieses Testobjekt nur bedingt und unter der Voraussetzung größter Fehlerbreite anzuwenden.

Erst die Kenntnis eines andern Hormonwirkungsbildes erschließt uns eine Forschungsmethodik, die uns in den im Uteruswachstumstest gebundenen Hormoncomplex zu differenzieren ermöglicht und auch gleichzeitig zur quantitativen Auswertung der Versuche geeignet erscheint. Neben der schon vorher beschriebenen Wirkungen der Sexualhormone ist auch der zyklische Ablauf der Eireifung und der sie begleitenden Vorgänge im Genitaltraktus dem Einfluß der Sexualhormone unterworfen. Zugleich mit der Eireifung beginnt das Dickenwachstum der Uterusschleimhaut in der Proliferationsphase und führt, parallel mit der Entwickelung des Follikels zum Corpus luteum, in der Sekretionsphase, ihre Vorbereitung zur Aufnahme des befruchteten Eies durch. Kommt das ausgestoßene Ei nicht zur Befruchtung, dann wird auch die praegravide Vorbereitung der Uterusschleimhaut hinfällig und erlebt mit dem Abbau und der Ausstoßung der Funktionalis ihre Unterbrechung, um einem nächsten Reifungszyklus Platz zu machen. Diese zyklischen Vorgänge ähneln sich beim Mensch und den im Tierversuch gebräuchlichen Nagern dem Wesen nach, wenn auch unter zeitlichen und formellen Differenzen. Die umfassenden Studien von Stokkard und Papanikolaou über den Genitalzyklus des Meerschweinchens und von Long und Evans über den Zyklus der Ratte ergaben, daß auch im Bau des Vaginalepithels das Zyklusstadium seinen jeweiligen Ausdruck findet. Aus diesen jeweiligen, den zyklischen Phasen zeitlich parallel laufenden Zustandsbildern des Vaginalepithels kann man durch fortgesetzte Untersuchung des Vaginalsekretes leicht das Zyklusstadium herauslesen: im Oestrus läuft parallel mit dem Sprung des Follikels die Verhornung und die Abstoßung der obern Epithelschichten; das mikroskopische Abstrichbild weist die verhornten, kernlosen Epithelien als sogenannte „Schollen“ auf. — Das Abklingen der

Brunst findet im Nebeneinander von Schollen, Leukozyten und Epithelzellen seine Kennzeichen. — In der Vorbereitung zum Oestrus proliferiert die Epithelwand und wird im Abstrichbild durch das Auftreten von Epithelien, vereinzelter Schollen und das allmähliche Verschwinden der Leukozyten charakterisiert. Bei kastrierten oder senilen Mäusen fällt der Oestrus aus, und das Scheidensekret zeigt, ohne Abwechselung, das Bild des Ruhestadiums. Durch Zufuhr, also Substitution des wirksamen Sexualhormons, wird der Oestrus und das ihn begleitende Schollenstadium wieder ausgelöst.

Diese beschriebenen morphologischen Zyklusbilder wurden von Allen und Doisy dem Test für das weibliche Brunsthormon untergelegt. Der Allen-Doisy-Test konnte zur Grundlage der quantitativen Sexualhormonuntersuchung werden und eröffnete damit der Hormonforschung neue Wege. Diejenige Hormonmenge, die bei einem Versuchstier eben die Brunst und das sie begleitende Schollenstadium auslöst, wurde zur Hormonmaß-Einheit. Als physiologisches Maß schwankt diese Einheit in engen Grenzen mit der individuell verschiedenen Reaktionsbereitschaft der Versuchstiere und bleibt außerdem abhängig von der Versuchstechnik und -Anordnung.

Mit Hilfe des Allen-Doisy-Testes gelang es die Produktionsstätte des weiblichen Brunsthormons in dem reifenden Follikel zu lokalisieren. Ein Stoff, in der Wirkung dem weiblichen Brunsthormon identisch, läßt sich in den Sexualdrüsen in der Säugetierreihe hinunter, sogar bis in die Blüten verschiedener Pflanzen und auch noch in der Steinkohle nachweisen. Den Studien zur Chemie der wirksamen Substanz ist es gelungen, das Hormon bis zu einer kristallinen Struktur zu konzentrieren.

Neben dem Brunsthormon — wir gebrauchen künftig dafür, seiner Genese nach, den engern Begriff des Follikelhormons-Follikulin, und behalten uns den weitern Begriff der Sexualhormone als Sammelnamen für alle, am Sexualzyklus unmittelbar beteiligten Hormone vor — ist auch ein anderes, spezifisches Hormon direkt an der Schwangerschaftsvorbereitung mitwirkend: das Hormon des Corpus luteum. Die Auffassung, daß das Corpus luteum Produktiosstätte eines besondern, spezifischen Hormons sei, bestand seit den Untersuchungen Borns und Fränkels und wurde besonders auch von der französischen Schule vertreten; experimentell festgestellt und in seiner Wirkung endgültig erkannt und beschrieben wurde es erst in den Arbeiten von Corner und

Allen. Corner konnte mit Hilfe des Extraktes aus dem Corpus luteum des Schweines bei belegten und im Anschluß daran kastrierten Kaninchen an die Proliferarionssphase der Uterusschleimhaut, die Drüsenentwicklung-Sekretionsphase anschließen. Diese typische Schleimhautbildung im Endstadium der praegraviden Vorbereitung, parallellaufend mit dem Funktionsstadium des Corpus luteum, stellt das Wirkungsbild des Corpus luteum Hormons dar und ist als zuverlässiger Test für seinen Nachweis anzusehen.

Diese Forschungsergebnisse, gewonnen im Tierexperiment, geben uns ein Bild von dem Wirkungsmechanismus der Ovarien, das im Einklang steht auch mit den klinischen Erfahrungen: der reifende Follikel schüttet das Follikulin aus — wahrscheinlich stehn die produzierten Hormonmengen im festen Verhältnis zu dem jeweiligen Bedarf in den verschiedenen Stadien des Zyklus — und erwirkt im Wachstum des Genitaltraktus und in der Proliferation der Uterusschleimhaut die erste Phase der Schwangerschaftsvorbereitung; dieser schließt sich nach der Ovulation, durch das Einsetzen der hormonalen Funktion des Corpus luteum in die Wege geleitet, die zweite Phase, die Sekretion der Uterusmukosa an. Erfüllt sich der Sinn dieser Vorbereitung, wird das ausgestoßene Ei befruchtet und findet es in der Schleimhaut seine Nidation, dann nimmt mit der Entwickelung der Frucht auch das Größenwachstum des Genitaltraktus zu, und die jetzt um das Vielfache gesteigerte Hormonproduktion geht auf das neu erwachsene Organ, auf die Plazenta über. Bleibt aber der Reiz eines befruchteten Eies aus, kommt dieses nicht zur Entwickelung, dann bricht auch die Funktion des Corpus luteum ab, die Uterusmukosa, auf dem Höhepunkt ihrer Schwangerschaftsvorbereitung, geht zu Grunde, und nach einem kurzen Ruhestadium hebt, mit dem Reifen eines andern Eies, der nächste Zyklus an.

So wird vom Keimzentrum aus durch das Follikel- und das Corpus luteum Hormon, die im Dienste der Fortpflanzung stehende formative Organvorbereitung eingeleitet und fortgeführt. Die Keimdrüse selbst ist wieder eingefaßt in die Einflußsphäre der übrigen Hormondrüsen, in den Rahmen des Gesamtorganismus.

Nach der Vorstellung von Zondek fungiert die Hypophyse als das dem Ovar direkt übergeordnete Organ, als der Motor der Sexualfunktion.

Daß die Hypophyse für die normale Entwicklung und Funktion der Sexualorgane von Bedeutung sei, hatten schon früher auf

Grund klinischer Beobachtung unternommene Versuche der Hypophysenextirpation ergeben. Eine Erklärung dieser ursächlichen Zusammenhänge erbrachten erst die Untersuchungen, die vor allen Dingen von Evans begonnen und dann von Zondek mit Erfolg weitergeführt wurden.

Evans verfütterte an infantile Ratten menschliche Hypophyse und erzielte darauf an seinen Versuchstieren Riesenwuchs und starke Luteinnisierung der Ovarien; aus diesen Versuchsergebnissen schloß Evans auf zwei spezifisch wirkende Hormone: auf ein Wachstumsförderndes und auf ein Ovulationshemmendes.

Kurze Zeit nach den Untersuchungen von amerikanischer Seite implantierten Zondek und Aschheim, auf der Suche nach einem die Ovarialfunktion anregenden Hormon, menschliches Hypophysengewebe an infantile Mäuse; die Wirkung dieser Implantationen war auffallend: die Genitalorgane der behandelten Tiere zeigten bei der Untersuchung starke Veränderungen. Die Ovarien waren vergrößert, hyperaemisch, die Follikel stark gewachsen und teilweise von Blutungen erfüllt. Die Blutungen in die Follikel erscheinen im makroskopischen Bild besonders eindrucksvoll, als Blutpunkte. Daneben sind viele Follikel in Corpora lutea umgebildet oder in der Entwickelung dahin begriffen. Die infantilen Tiere wurden einige Tage nach der Implantation brünstig und vom Bock gejagt. Dies alles sind Zeichen einer frühzeitigen, überstürzten Ovarialfunktion. Bei senilen Tieren läßt sich mit Hypophysen-Implantation die Funktion der Ovarien wieder in Gang bringen.

Solche Wirkungsbilder der Hypophysenhormone, an den Ovarien infantiler Nager — von Zondek und Aschheim zum erstenmal beschrieben — stimmen mit den Befunden Long und Evans nicht überein. Die Erklärung dafür liegt darin, daß Long und Evans bei der langen Dauer ihrer Versuche das Stadium des überstürzten Follikelwachstums übersehen mußten und aus den Endstadien der vollständigen Luteinisierung nur die ovulationshemmende Wirkung entnehmen konnten.

Auf Grund umfangreicher Versuche kamen Zondek und Aschheim zu dem Schluß — nach vergleichenden Studien auch an Tierhypophysen — daß Follikelwachstum und Luteinisierung unabhängig voneinander durch zwei verschiedene, einander koordinierter Hypophysenhormone ausgelöst werde: durch ein Follikelwachstumshormon, Prolan A — und ein Luteinisierungshormon, Prolan B.

Außerhalb der Schwangerschaft und abgesehen von Karzinomkranken ist das Prolan nur in der Hypophyse, sind die Ovarialhormone nur in den Ovarien und in den Erfolgsorganen und auch noch im Blut nachweislich enthalten. Im Blut und in den Exkrementen finden die Zyklusphasen in dem jeweilig wechselnden Brunsthormonspiegel ihren Ausdruck.

In der Schwangerschaft schlagen die Verhältnisse um, die Plazenta wird als neuerwachsenes, zentrales Organ zur Sammel- und Produktionsstätte der nun überreichlich gebildeten Geschlechtshormone. Das Plazentagewebe ergibt im Tierversuch eine Hormonwirksamkeit, die in und außerhalb der Gravidität nur noch von seinen entarteten Elementen in der Blasenmole und im Chorionepitheliom erreicht wird. Auch der Blutgehalt an Brunsthormon ist während der Schwangerschaft stark erhöht und im Harn werden die Hormone in Tausenden von Einheiten ausgeschwemmt.

Der Sinn dieser gewaltigen Produktionssteigerung läßt sich mit unserem Wissen über die Physiologie der Geschlechtshormone nicht ohne weiteres deuten.

Wenn wir nicht annehmen wollen, daß die Natur bei diesem Akte der Fortpflanzung in verschwenderischer Weise für den Bedarf sorgt, dann sind wir auf Vermutungen angewiesen, die nur mangelhaft durch unsere Forschungsergebnisse gestützt erscheinen. So ist es selbstverständlich, daß man diese Mehrproduktion in der Schwangerschaft ursächlich mit ihrer Bedeutung für die Fruchtentwickelung in Zusammenhang gebracht hat und sie in diesem Sinne für zweckentsprechend hält. Dahin lassen sich auch Feststellungen Zondeks auslegen, die uns erweisen, daß bei trächtigen Mäusen durch Follikulinzufuhr zwar der Abort unter Umständen in die Wege geleitet werden kann, aber daneben auch nach maximalen Dosen keine sonst üblichen Veränderungen an dem Epithel der Scheide ausgelöst werden. Zondek entnimmt daraus das Eingreifen eines „Ablenkungsmechanismus", der die Wirkung der Hormone auf den mütterlichen Organismus einschränkt, und sie dem Aufbau der Frucht allein dienlich werden läßt.

Nicht nur die Hormonmengenverhältnisse ändern sich mit dem Beginn der Fruchtenwickelung, auch die Produktionszenten der Sexual-Hormone wechseln ihre Lokalisation. Während außerhalb der Tragzeit das Follikulin seine Produktionsstätte allein im wachsenden Follikel besitzt, tritt in der Schwangerschaft, während der das Follikelwachstum sistiert, die Plazenta vikariierend als Hormonproduzent auf. Daß die Plazenta an der Hormonproduk-

tion aktiv beteiligt ist, zumindestens für das Follikulin, und nicht nur als Sammel- und Reservestelle auftritt, besagt eindeutig die Beobachtung Waldsteins. Waldstein entfernte im ersten Monat einer Gravidität, bei der Operation eines Ovarialtumors auch die Ovarien selbst vollständig. Trotz dieser Vollkastration blieb die Schwangerschaft erhalten, und die Hormonausscheidung erlitt bis zum Ende der Gravidität keine merkliche Einschränkung; die Plazenta erwies sich nach der normalen Geburt in der üblichen Weise hormonhaltig.

Weiterhin ist die aktive Rolle der Plazenta bei der Brunsthormonbildung für eine Reihe von Säugetieren durch Philipp in experimentellen Studien untersucht und bewiesen.

Es spricht nach diesen Erfahrungen nichts dagegen, und der starke Hormongehalt der Plazenta während der Schwangerschaft weist darauf hin, daß auch für die Produktion des Prolans in der Schwangerschaft ein ähnlicher stellvertretender Wechsel eintritt, wie für das Follikulin, daß die Plazenta als Alleinproduzentin fungiert. Der exakte Beweis für diese Annahme ist allerdings erst erbracht, wenn nach Ausschaltung der Hypophyse, bei bestehender Gravidität die Hormonverhältnisse keine Änderung erfahren. Die Durchführung dieses Versuches ist bis jetzt gescheitert, weil nach dem schweren Eingriff der Hypophysektomie die Versuchstiere regelmäßig abortieren. Diesen Abort post operationem in kausalen Zusammenhang mit dem Ausfall der Hypophysenhormone zu bringen und damit der plazentaren Genese des Prolans zu widersprechen, liegt zwar nahe — ein solcher Schluß entbehrt aber jeder weitern, eindeutigen Beweisführung.

Der letzte Erweis für die Alleinproduktion des Prolans in der Plazenta, während der Schwangerschaft, ist somit noch nicht geglückt, eine Reihe von Beobachtungen lassen dies aber doch gewiß erscheinen.

Vor allen Dingen brachen die Forschungsergebnisse Philipps dieser Annahme Bahn. Philipp stellte fest, daß die Hypophyse Schwangerer im Tierversuch keinerlei sonst üblicher Veränderungen an den Ovarien nach sich zieht; daß sie also kein Prolan, oder jedenfalls nur so wenig enthält, daß es im Tierversuch unterschwellig bleibt. Erst 14 Tage nach Beendigung der Schwangerschaft reagiert die Hypophyse im Tierversuch wieder prolanpositiv.

Diesen Befunden stellte Philipp Untersuchungsresultate über die histologischen Veränderungen, mit denen die Hypophyse ihre Hormonzustandsbilder begleitet, zur Seite. In der Schwanger-

schaft treten die eosinophilen und basophilen Zellen, die nach Philipp für die Produktion des Prolans verantwortlich sind, hinter die nunmehr vermehrt auftretenden Hauptzellen zurück. Dazu ergaben vergleichende Studien Zondeks, daß im Tierversuch der menschliche Hypophysenhinterlappen zwar Prolangehalt erweist, nicht aber der Hinterlappen der Rinderhypophyse. Gleicherweise enthält der Hinterlappen der menschlichen Hypophyse basophile Zellen, während diese dem Hinterlappen der Rinderhypophyse fehlen. Diese Feststellungen stützen auch die Annahme, daß mit dem Zurücktreten der — scheinbar für Prolan spezifischen — basophilen Zellen auch die Prolanproduktion in der Hypophyse eingeschränkt und einem andern Organ, eben der Plazenta überlassen wird.

Über das Ovar und die Hypophyse hat der Weg der Sexualhormonforschung in den letzten Jahren zur Plazenta geführt. Die Plazenta übernimmt in der Schwangerschaft neben andern Aufgaben auch im Hormongehalt eine zentrale Rolle. Schon ihre aktive Beteiligung an der Follikulinproduktion kennzeichnet diese Bedeutung.

Nachdem Halban und dann Fellner die starke spez. Hormonwirksamkeit der Plazenta festgestellt hatten, gelangte sie als Ausgangsmaterial zur Herstellung des Follikulins mehrfach zur quantitativen Untersuchung. Amerikanische Forscher — Allen und Doisy — geben für die ausgetragene Plazenta einen mittlern Follikulingehalt von 1180—3500 Mäuse-Einheiten an. Butenandt nennt einen mittlern Follikulingehalt von 300 bis 600 Mäuse-Einheiten, für die reife Plazenta; Zondek einen solchen von ca. 5800 Mäuse-Einheiten. Nach Untersuchungen von Fels soll die Plazenta vor der 8. Woche überhaupt kein Follikulin aufweisen. Ergebnisse weiter angelegter Untersuchungen, auch über den Prolangehalt, liefert Philipp. Philipp prüfte eine Reihe junger und ausgetragener Plazenten an infantilen und kastrierten Mäusen. Die implantierten Choriongewebsmengen waren in diesen Fällen ungefähr zündholzkopfgroß, etwa 100 bis 200 mgr. schwer. Die Veränderungen die nach Implantation j u n g e n Plazentagewebes an den Ovarien infantiler Mäuse ausgelöst wurden — gesteigertes Follikelwachstum, Auftreten von Blutungen in die gewachsenen Follikel und starke Luteinisierung — wiesen auf einen hohen Gehalt der jungen Plazenta an Prolan, vor allen Dingen Prolan-B. Mit denselben Gewichtsmengen a u s g e t r a g e n e r Plazenta — also schätzungsweise 100—200 mgr. — konnte bei den infantilen Mäusen das

Follikelwachstum nur in beschränktem Maße, im Verhältnis zu den Erfolgen mit der jungen Plazenta, und die Blutungen in den Follikel nur in 2 von 47 Fällen ausgelöst werden. An kastrierten Tieren ließ sich die Brunst durch die Implantation ausgetragener Plazenta regelmäßig hervorgerufen, mit junger Plazenta nicht. Diese Resultate lassen darauf schließen, daß die junge Plazenta verhältnismäßig viel Prolan, die ausgetragene Plazenta dagegen wenig Prolan, dafür aber mehr Brunsthormon (Follikulin) enthält. Philipp bringt dieses Verhältnis, des relativen Mehrvorkommens von Prolan in der jungen Plazenta in kausalen Zusammenhang mit dem Bild des in den ersten Schwangerschaftsmonaten besonders stark luteinisierten Ovar.

Zondek hat Plazenten der verschiedenen Schwangerschaftsmonate auch in größerem Tiermaterial und unter Varierung der Implantationsmengen geprüft und versucht seine Resultate auch zahlenmäßig auszuwerten. Zondek kommt nach diesen Versuchen, entgegen den Ergebnissen Philipps, zum Schluß, daß die junge Plazenta am Ovar der infantilen Maus Prolan-A und B in gleichem Maße zur Wirkung bringen und daß auch in der ausgetragenen Plazenta Prolan-A und B derselben Menge vorkomme und wirksam werde. Zondek errechnet seinen Hormonprüfungen folgende Werte:

1. ein sieben Wochen altes Ei, 8 gr schwer, enthält in 7 mgr eine Mäuse-Einheit Prolan A und B. Der Gesamtgehalt beläuft sich auf ungefähr auf 1144 M. E.

2. eine Plazenta der elften Woche, 34 gr schwer, enthält in 30 mgr Gewebe eine M. E. Prolan A und B. Im ganzen ungefähr 1132 Mäuse-Einheiten.

3. eine reife Plazenta, 580 schwer, enthält in 100 mgr eine Mäuse-Einheit. Insgesamt 5800 M. E.

Mit der Aufführung dieser letzten Untersuchungsergebnisse von verschiedenen Autoren haben wir auch schon das engere Gebiet unseres Aufgabenkreises erreicht und umschrieben. Die Frage nach der hormonalen Leistung der Plazenta im Querschnitt ihrer jeweiligen Hormonzustandsbilder und im Längsschnitt der zeitlichen Tendenzen wurde zum eigentlichen Thema unserer Untersuchungen.

II.

Es ergibt sich aus dem Voraufgesagten die folgende Fragestellung für unsere Untersuchungen:

1. Welche Sexualhormone sind in der menschlichen Plazenta der verschiedenen Altersstadien mit Hilfe des Tierversuchs festzustellen?

Diese erste Frage erweist sich schon in bisher bekannten Forschungsergebnissen beantwortet und wird noch beschränkt durch die Feststellung Philipps, daß mit den zur Zeit gebräuchlichen tierexperimentellen Untersuchungsmethoden das Hormon des gelben Körpers in der Plazenta nicht nachweisbar ist. Unsere Untersuchungen beziehen sich daher nur auf das Prolan A und B und auf das Follikulin.

2. Wie verhalten sich die Sexualhormone mengenmäßig in den verschiedenen Schwangerschaftsstadien zueinander? Die Lösung dieser zweiten Frage wurde zur Hauptaufgabe unserer Untersuchungen. —

Wir haben im Laufe unserer Arbeit vierzehn Plazenten auf Follikulin und fast ebensoviele auf Prolan untersuchen können. Die Plazenten entstammen, soweit sie nicht ausgetragen und dann normal geboren wurden, Ausräumungen, die aus medizinischer Indikation in der Klinik vorgenommen wurden. Die Implantation des chorialen Gewebes geschah nach den Angaben Zondeks mit der Abweichung, daß das Implantat nicht in den Oberschenkel der Mäuse, sondern unter die Subkutis des Abdomens untergebracht wurde. Wir konnten auf diese Weise auch relativ große Gewebsmengen applizieren (bis 1000 mgr). Das fragliche Gewebe wurde möglichst in den ersten Stunden nach der Geburt, bzw. nach der Ausräumung in den Versuch genommen. Vor der Implantation wurde das Gewebe mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült und das Gewicht der einzelnen Implantate bestimmt. Hundertzwanzig Stunden nach der Implantation obduzierten wir die infantilen, auf Prolan behandelten Tiere, legten den Uterus und die Ovarien der makroskopischen Untersuchung frei und schlossen daran in fast allen Fällen die mikroskopische Untersuchung an.

Die Prüfung auf Follikulin erfolgte nach dem Allen-Doisy-Test Von den in Versuch genommenen erwachsenen, kastrierten, weiblichen Mäusen wurde 32 Stunden nach der Implantation und dann fortlaufend alle 12 Stunden, bis hundertzwanzig Stunden nach der Implantation das Scheidensekret entnommen. Die Scheidenabstriche wurden zur mikroskopischen Untersuchung in Alkohol gehärtet und in Haemalaun und Eosin gefärbt. Bei einiger Übung läßt sich das Scheidensekret auch aus der makroskopischen Untersuchung beurteilen.

Die Prüfung auf Prolan haben wir nach den Arbeitsmethoden, die der Schwangerschaftreaktion von Zondek und Aschheim zu Grunde liegen, an weiblichen Mäusen durchgeführt; das Gewicht der benützten Tiere schwankte zwischen 6 bis 8 gr.

Wir fassen die Kriterien, mit denen wir den Prolannachweis führen, nach Zondek in drei unterschiedlichen Reaktionsbildern zusammen: 1. Das Follikelwachstum! es wird ausgelöst durch das Follikelwachstums-Hormon, Prolan-A. Das Ovar erweist sich deutlich vergrößert, hyperaemisch und die gewachsenen Follikel ragen über die Oberfläche des Ovars hinaus. Dieses Bild ist mit dem bloßen Auge nicht eindeutig auszumachen, der mikroskopische Schnitt muß in allen Fällen zur Sicherung der Diagnose mit herangezogen werden. Zugleich mit der Follikelreifung, bevor wir diese sogar im histologischen Bilde nachzuweisen vermögen, setzt die Follikulinproduktion (Brunsthormon, Uteruswachstumshormon) ein und wirkt auf die Erfolgsorgane weiter. Die Uteri sind daher auch vergrößert, sekretgefüllt und die Vagina entwickelt den typisch oestralen Bau. Diese letzte, in fast allen prolanpositiven Fällen deutliche Reaktion (Uteruswachstumstest) kann das Vorhandensein des Prolan nicht erweisen, weil sie auch direkt auf der Wirkung des Plazentafollikulins beruhen kann. 2. Das Auftreten von massiven Blutungen in die gewachsenen Follikel: Diese Blutungen werden im makroskopischen Bild eindrucksvoll durch das punktbesetzte himbeerförmig veränderte Ovar kenntlich. Zondek schreibt diese Blutungen der Wirkung des Prolan-B, des Luteinisierungshormons zu. Unsere mikroskopischen Bilder bestätigen diese Auffassung. Es scheinen die Blutungen der Thekaluteinisierung vorauszugehn und, da sie — wenigstens in unsern Fällen — immer nur in den vergrößerten Follikel erfolgen, gleichzeitig auch die Prolan-A Wirkung zur Voraussetzung zu haben. Jedenfalls schließt sich nach unsern Erfahrungen in allen Fällen der Blutpunktbildung, ohne Ausnahme, die Thekaluteinisierung an; so, daß allein nach der makroskopisch-positiven Diagnose eines Blutpunktes der Nachweis des Prolan B gesichert ist. 3. Die Luteinisierung des Follikels: dies ist die eigentliche Wirkung des Prolan B. Im makroskopischen Bilde erscheinen die Luteinkörper als umschriebene, gelb verfärbte Erhöhungen. Im mikroskopischen Bild ist deutlich die Luteinisierung, von der Theka ausgehend, und die Umwandlung des Follikels in das Corpus luteum atretikum zu verfolgen.

Zondek berichtet, daß nach der Ätherbehandlung der Pla-

zenta die Prolan A Wirkung am Ovar der infantilen Maus verstärkt und deutlicher zum Ausdruck gebracht werden könne. Nach seiner Vorstellung wird durch die Ätherauswaschung das Follikulin extrahiert und somit seine hemmende Wirkung auf die Follikelreifung ausgeschaltet. Wir haben diesen Hinweis Zondeks bei unseren Untersuchungen berücksichtigt. Es sei aber jetzt schon vorweggenommen, daß sich das mit Aether behandelte Gewebe im Tierversuch nur in seiner geringen Gesamtprolanwirksamkeit und in der schwächern Toxität von dem unbehandelten unterscheidet. Die Annahme liegt nahe, daß durch die Ätherbehandlung nicht nur das Brunsthormon extrahiert, sondern auch das Prolan in seinem Wirkungsgrad herabgesetzt wird. Es ist ja auch bekannt, daß gegenüber dem Follikulin die wirksame Form des Prolans weniger beständig und auf äußere Einflüsse viel empfindlicher ist.

Indem wir im Versuch die Implantationsmengen variierten, ergaben sich uns Grenzwerte der im Tierversuch eben deutlich wirksamen Gewebseinheiten. Auf Grund dieser kleinsten Werte, die zu Einheiten unseres Hormonmaßes werden, läßt sich leicht mit Hilfe des Gesamtgewichtes auch der absolute Hormongehalt der Plazenta feststellen. Den so errechneten Werten wollen wir keine unbedigte und endgültige Richtigkeit beimessen. Sie sind entsprechend den Fehlerquellen, die jeder Versuch am lebenden Objekt in mehr oder weniger großem Maße einschließt und den Fehlerquellen, die sich bei der Gewichtsbestimmung der minimalen Gewebsmengen mit unbekanntem Flüssigkeitsgehalt, auch bei sorgfältigster Untersuchunganordnung nicht ganz ausschalten lassen — nur annähernd genau ermessen. Auch die weitere Bedeutung einzelner Zahlenwerte wollen wir nicht überschätzen. Wert gewinnen sie erst, wenn sich ganze Zahlenreihen — unter der gleichen Versuchsanordnung gewonnen — miteinander in Beziehung setzen lassen. Aus den so ermittelten Hormonskalen ergibt sich ein übersichtliches Bild über die Hormonbewegung.

Wir geben jetzt im Folgenden zuerst eine zusammenfassende Charakteristik unserer Befunde, um sie nachher im einzelnen, nach den vorgezeichneten Richtlinien der qualitativen und quantitativen Auswertung zu unterziehn.

Nach der Implantation des jungen, aus den ersten Schwangerschaftsmonaten stammenden Plazentagewebes sehen wir ausnahmslos immer dasselbe Bild an den Ovarienpaaren der Versuchstiere: makroskopisch ein vergrößertes, gelb verfärbtes Ovar mit einem oder mehreren Blutpunkten besetzt, zusammen mit einem glasig

verdickten, sekretgefüllten Uterus. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Ovarien fallen die mächtigen Corpora lutea atretika auf, sie beherrschen das Bild. Neben ihnen kommen die vergrößerten und normalen, nicht luteinisierten Follikel wenig zur Geltung. Die Blutpunkte, die uns bei der makroskopischen Besichtigung der Ovarien zuerst in die Augen fallen, erkennen wir im mikroskopischen Bild als massive Blutungen in die Follikel, von wuchernden Thekazellen mehr oder weniger durchsetzt. Kein Zweifel! Der Thekaluteinkörper beherrscht das Feld, daneben tritt der dünnwandige, nicht luteinisierte Follikel zurück. Wenn wir also von einem Luteinisierungshormon sprechen wollen, dann müssen wir ihm bei der Wirkung der Plazenta auf das Ovar der infantilen Maus, als dem ursächlich wirkenden Faktor die Hauptrolle und den Vorrang gegenüber dem Follikelwachstumshormon zuerkennen. Damit ist nicht gesagt, daß die junge Plazenta kein Prolan A enthalte; Prolan A, das Follikelwachstumshormon ist auch in der jungen Plazenta zu finden, aber, wie wir sehen kommt es in seiner Wirkung neben dem Luteinisierungshormon nur wenig zur Geltung. Wir müssen daran, da uns ein Maßstab nur in den biologischen Wirkungsbildern gegeben ist, auch die wirksamen Mengen ablesen.

Das Follikelwachstumshormon, Prolan A ist auch in der jungen Plazenta enthalten; wir dürfen vielleicht annehmen — unsere histologischen Befunde berechtigen uns dazu — daß das Luteinisierungshormon überhaupt erst nach bestandener Wirksamkeit des, der morphologischen Entwickelung nach auch primären Follikelreifungshormons, den Follikel mit Erfolg zu beeinflussen vermag; daß, mit anderen Worten, der Follikel erst nach Einsetzen der Prolan A Periode die Bereitschaft zur Luteinisierung aufweist. Die Luteinisierung tritt um so vollständiger und übergangsloser ein, je höher der Wirkungsgrad — der sich nach unserer Auffassung mit der wirksamen Menge deckt — des Prolans B liegt.

Kurz, die Veränderungen, die wir nach der Implantation jungen Plazentagewebes an den Erfolgsorganen infantiler Mäuse zu sehen gewohnt sind, müssen wir in erster Linie und zum größern Teil dem Vorhandensein und der Wirksamkeit des Prolan B zuschreiben.

Ein anderes Bild lernen wir kennen nach der Implantation ausgetragener Plazenta. Es fällt uns hier die geringe Wirksamkeit dieses Gewebes gegenüber dem Gewebe noch junger Plazenta auf. Das Follikelwachstum ist mit unbewaffnetem Auge meist gar nicht zu erkennen und, was den Unterschied von den Befunden, die wir

nach der Implantation jungen Plazentagewebes erhoben, besonders deutlich werden läßt, ist das Fehlen der Blutpunktbildung. Unter 40 mit ausgetragener Plazenta behandelten infantilen Mäusen trat nicht ein einzigesmal ein Blutpunkt auf.

Dem makroskopischen Bild entsprechen auch hier die mikroskopisch erkennbaren Veränderungen an den Ovarien. Das Ovar enthält, neben den vielen, normal großen, nicht veränderten Follikeln zwar auch solche, die über den Durchschnitt gewachsen sind, seltener aber sehen wir abnorm große Follikel. An den vergrößerten Follikeln hat stellenweise die Luteinisierung schon angesetzt, sie erreicht aber nie, auch nicht annähernd, den Grad, den wir an den Wirkungsbildern der jungen Plazenta beobachten können; obwohl die Implantationsmengen bis auf das Vierzigfache gesteigert wurden. Follikelwachstum und Luteinisierung kommen also in diesen Fällen gleicherweise wenig zur Geltung.

Der absolute Gehalt der Plazenta an Prolan geht diesem Wechsel der relativen Werte — entsprechend dem unverhältnismäßig hohen Gewicht der ausgetragenen Plazenta — nicht parallel.

Entsprechen nun aber tatsächlich diese Wirkungsbilder, die wir unserer Schätzung zu Grunde legen, auch den wirklichen Mengenverhältnissen der Plazentahormone? oder treten hier jeweilig noch Faktoren hinzu, die bei dem Einfluß der zugeführten Hormone einseitig bestimmend mitwirken? Es ist uns bekannt, daß das Rattenovar auf Prolanreize anderes und zwar mit stärkerem Follikelwachstum antwortet, also nach unserer Vorstellung in einer Richtung empfindlicher, mit einem größern Ausschlag reagiert, als das Mäuseovar. Darauf ist die Frage berechtigt, ob nicht auch der Vorrang der Prolan-B Komponente im Wirkungsbild am Mäuseovar auf einer einseitig bestimmten Disposition beruhe?

Diesem Einwand läßt sich damit begegnen, daß in andern Fällen, nach der Implantation von Kastratenhypophysen und auch von Kaninchenhypophysen und nach Injektion von Schwangernharn das Ovar Bilder zeigt, die in extremem Follikelwachstum reine Prolan A Wirkung erweisen. Es vermag demnach der Mäusetest auch nach dieser Seite empfindlich zu reagieren.

Eine Fehldeutung könnte auch bedingt sein durch Hemmungsstoffe, die entweder auf das Follikelwachstum direkt einwirken oder den Wirkungsgrad des Hormons selbst herabsetzen. Eine solche Erklärung hat die Beobachtung gefunden, daß der Harn trächtiger Pferde nach Ätherbehandlung hundertfach verstärkte

Follikulinwirkung entfaltet. Nach Ätherbehandlung der Implantate haben sich jedoch unsere Befunde nicht verändert.

Ohne die aufgeführten Einwände ganz entkräftet zu haben, glauben wir doch — nach den bisher gesammelten Erfahrungen und Kenntnissen über die Geschlechtshormone — aus den spezifischen in wechselnder Stärke auftretenden Veränderungen an den Erfolgsorganen auch auf das Mengenverhältnis der ursächlich wirkenden Hormone schließen zu dürfen.

Wir haben das Follikelwachstum und die Luteinisierung getrennt wirkenden Hormonen zugeschrieben und dem einen gegenüber dem andern aus den einseitig bestimmten Reaktionsbildern den Vorrang im Wirkungsgrad zuerkannt. Es ist uns aber nicht möglich dieses Verhältnis auch zahlenmäßig getrennt auszuwerten. Follikelwachstum und Luteinisierung sind in unseren Bildern immer koordiniert, in keinem Falle bei auffallender Stärke isoliert. Es ist darum auch bei unseren Mengenberechnungen immer nur die complexe Wirkung von Prolan A und B in Betracht genommen worden.

Das Brunsthormon-Follikulin haben wir in allen von uns untersuchten Plazenten, mit Hilfe des Allen-Doisy-Testes nachweisen können. Wir mußten allerdings von der jungen Plazenta erheblich größere Gewebsmengen implantieren, als von der ausgetragenen Plazenta, um den Oestrus bei der kastrierten, weiblichen Maus auszulösen. Am Ende der Gravidität enthält das Chorion demnach, auf den Gewichtsanteil bezogen, verhältnismäßig mehr Follikulin, als am Anfang.

Wenn wir nun in der weiteren Auswertung unserer Versuchsergebnisse den Hormongehalt der Plazenta in Zahlen zu fassen suchen, so betonen wir wieder, daß Hormonmessungen auf dem, vorläufig allein möglichen Weg des Tierversuchs, wo, wie wir immer wieder sehen, unbekannte Komponenten uns begegnen und das Bild verwischen — keine endgültige Richtigkeit für sich in Anspruch nehmen dürfen. Der Wert errechneter Zahlen liegt nur darin, daß sie uns, zum Vergleich angeordnet ein ungefähres Bild von den hormonalen Leistungen der Plazenta, während der verschiedenen Schwangerschaftsstadien und damit einen Beitrag zur Physiologie der Sexualhormone liefern.

Neben dem Hormongehalt der Plazenta auf die Gewebseinheit bezogen, haben wir auch den Gesamtgehalt zu bestimmen versucht. Da die Plazenten nicht immer vollständig erhalten waren, haben wir in fraglichen Fällen der Gesamtgehaltbestimmung ein dem

Schwangerschaftsmonat entsprechendes Durchschnittsgewicht, untergelegt.

Wir gehen jetzt auf die von uns untersuchten Plazenten im einzelnen und in der Reihenfolge ihres Alters ein:

1. Die jüngste Plazenta entstammte einer Schwangerschaft der sechsten Woche, sie wog 5 gr. Wir konnten mit Mindestgewebsmengen von 10 mgr außerordentlich starke Wirkung auf das Ovar der infantilen Maus erzielen. Besonders fällt in der Wirkung die starke luteinisierende Komponente auf. Wenn wir die kleinsten implantierten Mengen, die gewiß nicht den kleinsten wirksamen Einheiten entsprechen — das erweist schon der nächste Fall — unserer Berechnung zu Grunde legen, dann kommen wir auf einen Gesamtgehalt von ungefähr 500 M. E. Das Doppelte oder Dreifache würde aber wahrscheinlich in diesem Falle dem wirklichen Gehalt näher kommen.

Brunsterscheinungen an kastrierten Mäusen waren erst mit verhältnismäßig großen Implantaten von 1000 mgr auszulösen. Daraus läßt sich der Gesamtgehalt an Follikulin auf 5 M. E. veranschlagen.

2. Diese Plazenta entstammte einer Schwangerschaft, die aus medizinischer Indikation in der 6.—7. Woche unterbrochen worden war. Gesamtgewicht 6 gr. Das choriale Gewebe wurde in minimalen Dosen, die fast die Grenze des noch praktisch Kontrollierbaren erreichen, implantiert. In 5 mgr fand sich noch genug Hormon, um an den Ovarien stärkste Luteinisierung in die Wege zu leiten. Den Gesamtprolangehalt schätzen wir auf etwa 1200 M. E.

Der Oestrus ließ sich bei den kastrierten Mäusen erst mit der erheblichen Implantatsmenge von 1000 mgr auslösen. Der Follikulingesamtgehalt stellt sich danach auf ungefähr 6 M. E.; gegenüber der Prolanmengenzahl verhältnismäßig sehr wenig.

3. Die dritte Plazenta, durch Sektio parva nach der 8.—9. Schwangerschaftswoche geboren, hatte ein schätzungsweises Gewicht von 20 gr; 5 mgr schwere Implantate gaben deutliche Prolanreaktionen. Der Gesamtgehalt stellt sich auf ungefähr 4000 M. E.

Das Brunsthormon läßt sich nach Implantation von 1000 mgr Gewebe nachweisen, was einem Gesamtgehalt von 20 M. Einheiten entspricht.

4. Eine Plazenta der 12.—14. Schwangerschaftswoche, 50 gr schwer; die Versuche ergaben für das Prolan keine ersichtlichen Reaktionsbilder. Die Vermutung, daß das Ausbleiben der Prolanwirkung mit der Schwangerschaftstoxikose — die in diesem Falle

zur Indikation der Unterbrechung wurde — im Zusammenhang stehe, würde auch wieder auf die Empfindlichkeit des Prolans hinweisen. Das Follikulin war in dieser Plazenta deutlich und auffallenderweise schon in Implantaten von 200 mgr Gewicht nachzuweisen. Dem entspricht ein Gesamtgehalt von schätzungsweise 250 M. E., was eine verhältnismäßig starke Zunahme gegenüber dem nur wenig jüngeren Stadium darstellt.

5. Diese Plazenta entstammt einer Schwangerschaft des 4.—5. Monats, sie hat ein Gewicht von 60 gr. Die Prolanwirkung wird an den Ovarien infantiler Mäuse schon nach 10mgr schweren Implantaten kenntlich; woraus ein Gesamtgehalt von ungefähr 5000 M. E. resultiert.

Das Follikulin läßt sich in Gewebseinheiten von ungefähr 1000 mgr nachweisen. Dies kommt einem Gesamtfollikulingehalt von 60 M. E. gleich.

6. Das Gewebe einer nächsten Plazenta, aus dem 4.—5. Schwangerschaftsmonat, läßt uns über seinen Prolangehalt im Unklaren. Es treten im Versuch an den Ovarien der infantilen Tiere keine sonst üblichen Reaktionen ein; es kommt nicht zur Blutpunktbildung, trotzdem mit den Implantationsmengen bis auf 100 mgr hinaufgegangen wurde. Auch bei mikroskopischer Untersuchung ist mit Sicherheit eine Luteinisierung oder ein wesentliches Follikelwachstum nicht nachzuweisen.

Implantation von 1000 mgr Gewebe läßt kastrierte Mäuse brünstig werden. Das angenommene Gewicht der ganzen Plazenta von schätzungsweise 80 gr würde danach einen Follikulingesamtgehalt von 80 M. E. berechnen lassen. Auch nach diesem Versuch kann man aus dem Weiterwirken des Follikulins bei schon erloschener Prolanwirkung seine beständigere Form entnehmen.

7. In diesem Falle handelt es sich um Choriongewebe, das bei der Ausräumung einer 5 Monate alten Fehlgeburt gewonnen wurde. Implantate von 50 mgr ließen deutliche Prolanwirkung im Versuch auftreten. Es zeigte sich dabei zum erstenmal, daß das Follikelwachstum im histologischen Bild mit der Luteinisierung erfolgreich wetteifert und vorherrschend oder zumindest gleichwertig auffällt. Die Gehaltsberechnung, der wir ein Plazentagewicht von 140 gr unterlegen, ergibt einen Gesamtprolangehalt von 2800 M. E.

Das Follikulin ist auch hier erst nach einem 1000 mgr Implantat nachweisbar. Der Gesamtfollikulingehalt wäre danach auf 140 M. E. abzuschätzen.

Wir kommen jetzt zu den Untersuchungen an ausgetragenen Plazenten. Die Ergebnisse stimmen bei den 5 von uns untersuchten Plazenten soweit überein, daß wir sie, der Übersichtlichkeit halber, zusammenfassend aufführen können.

In der Prolanwirkung bleibt die ausgetragene Plazenta hinter der Plazenta der ersten Schwangerschaftsmonate weit zurück. Die Prolan A Komponente, das Follikelwachstum ist nur in wenigen Fällen deutlich und auffallend, während die Prolan B Wirkung, die Luteinisierung des Follikels sich in keinem der Fälle in der Intensität dokumentiert, wie dieses nach der Implantation junger Plazenta geschieht. Wo die Luteinisierung überhaupt auftritt, ist sie gering und betrifft nur stellenweise, kleine Partien der Follikel. Nie ist sie in dem Maße, wie nach der Implantation jungen chorialen Gewebes zu sehen. Die Blutpunkte, die, was wir ausgeführt haben, als ein zuverlässiger Hinweis auf das Vorhandensein und Wirken des Prolans gelten können, waren in keinem der untersuchten Ovarienpaare festzustellen. Mit diesen Befunden decken sich auch die von uns nachgeprüften Versuchsergebnisse Philipps, wo unter 47 — nach Implantation von jedesmal ungefähr 200 mgr ausgetragener Plazenta — nur in zwei Fällen Blutpunktbildung beobachtet werden konnte.

Es ist schwer und nur unter Einbeziehung großer Fehlerbreite möglich, an diese Versuche mit ausgetragener Plazenta, wo die spezifischen Veränderungen an den Erfolgsorganen nur wenig ausgesprochen auftreten, eine quantitative Auswertung anzuschließen. Der Mangel eines umschriebenen, einer Prolan Einheit zugerechneten Bildes tritt hier besonders in Erscheinung. Die Maße, die wir angeben werden, haben die unterste Grenze der eben gerade durch spezifische Veränderungen kenntlich werdender Wirkung zur Einheit.

So erhalten wir nach Implantation von ungefähr 200 mgr Gewebe eine sichere, wenn auch nur im Verhältnis zur jungen Plazenta — geringe Prolanwirkung. Daraus ergibt sich, bei einem Durchschnittsgewicht der Plazenta von 550 gr ein Prolangehalt von 2750 M. E. — vornehmlich Prolan A.

Das Follikulin konnten wir in allen untersuchten Plazenten feststellen, und zwar gelang der Nachweis regelmäßig schon mit Implantaten von 100—200 mgr. Sogar mit einem etwa 50 mgr schweren Implantat erhielten wir schon eine positive Reaktion, im Auftreten des Schollenstadiums.

Beim Vergleich unserer Hormonmengenwerte mit den Anga-

ben anderer Autoren werden wir eine völlige Übereinstimmung nicht erwarten dürfen. Eine solche Übereinstimmung läßt sich auch bei sorgfältigster Versuchskontrolle und Anordnung nicht erreichen, weil schon bei der Festsetzung kleinster Grenzwerte, wobei eine absolut genaue Gewichtsbestimmung der minimalen Gewebsanteile praktisch nicht möglich ist, auch verhältnismäßig kleine Unterschiede einen großen Ausschlag im Endresultat der Rechnung ergeben. Zudem wirkt sich — ganz abgesehen von der verschiedenen Reaktionsbereitschaft der Versuchstiere — bei den nicht ausgetragenen Eiern die Unsicherheit der Altersbestimmung in größerer Fehlerbreite aus.

Unter diesen Einschränkungen können wir eine ungefähre Übereinstimmung unserer Befunde mit den Ergebnissen anderer Autoren feststellen.

III.

Zusammenfassung. Überblicken wir die Ergebnisse unserer Arbeit im Ganzen!

Wir finden das Follikulin schon in der jüngsten (6. Woche) von uns untersuchten Plazenta nachweisbar enthalten; seine wirksame Menge gewinnt im weiteren Laufe der Schwangerschaft — bezogen auf die Gewebseinheit — verhältnismäßig wenig Zuwachs; es steigt dagegen der absolute Follikulingehalt mit dem Wachstum der Plazenta ziemlich gleichmäßig, so daß am Ende der Schwangerschaft der absolute und der relative Follikulinwert ihren Höhepunkt erreicht haben.

Diese Follikulinbewegung in der Plazenta findet ihr Wiederspiel im Wechsel des Bluthormonspiegels und in der Hormonausfuhr im Urin der schwangeren Frau: das stetige Anschwellen des Anfangsgehaltes auf das Vier—Achtfache bis zum Ende der Gravidität entspricht auch den Veränderungen des Bluthormonspiegels und auch der Hormonausscheidungskurve im Urin.

Anders die Verhältnisse für das Prolan! Wir sehen die junge Plazenta im Tierversuch maximal wirkend; der Gesamtprolangehalt der Plazenta erreicht im dritten Monat der Schwangerschaft seinen höchsten Wert, relativ — zur Frucht — großes Plazentagewicht und die absolut hohe Hormonkonzentration verbinden sich hier zur Kulmination. Der hohe Wirkungsgrad der Plazenta nimmt dann ab — zugleich mit dem Zurücktreten der Prolan B Komponente hinter das Prolan A — bis zum Ende der Gravidität. Die absolute

Menge des Prolan in der Plazenta steht fast die ganze Schwangerschaftszeit über auf ungefähr gleicher Höhe. Eine ähnliche Tendenz zeigt auch, zum Vergleich, die Prolanausscheidungskurve im Urin der schwangeren Frau.

Die Plazenta des jüngsten Schwangerschaftsstadiums — bis zur 5. Woche — wird in unseren Untersuchungen nicht erfaßt; es deutet aber die kontrollierbare, schon in den ersten Schwangerschaftstagen nachweisbare Hormonausscheidung im Urin, die ja unserer Anschauung nach nur ein Ausdruck der Hormonbereitung in der Plazenta sein kann, auf einen bedeutenden Gehalt auch der jüngsten Plazenta, vor allen Dingen an Prolan.

Aus der gegebenen zusammenfassenden Darstellung unserer Untersuchungsergebnisse gewinnen wir ein klares Bild über den Ablauf der Geschlechtshormonbewegung in der menschlichen Plazenta; dies Bild wird noch erweitert durch die ergänzend gekennzeichneten Hormonverhältnisse im Blut und im Harn Schwangerer, es scheint charakteristisch für den Gesamthaushalt der Geschlechtshormone in der Schwangerschaft zu sein. Wir zweifeln nicht daran, daß dieser Haushalt mit dem Bedarf und der Nutzbarkeit der Hormone für den normalen Ablauf der Schwangerschaft und die Entwickelung der Frucht in zweckvollem Zusammenhang steht.

Literaturverzeichnis.

Adler: Über den Antagonismus zwischen Follikel und Corpus luteum, Zbl. f. Gynaek. 1916, 30.

Aschner: Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Genitale, Arch. f. Gynaek. 1912, 97.

Aschheim: Über Luteinzystenbildung im Ovar bei Blasenmole und Chorionepitheliom, Zbl. f. Gynaek. 1928, 16.

Bucura: Die Theorie der Inneren-Sekretion d. Ovars, Zbl. f. Gynaek. 1913, 51.

Clauberg: Das Hormon des Corpus luteum, Zbl. f. Gynaek. 1930, 2.
Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines Mäusetestes für das Hormon des Corpus luteum, Zbl. f. Gynaek. 1930, 19.
Zur Physiologie und Pathologie der Sexual-Hormone, insbesondere des Hormons des Corpus Luteum, Zbl. f. Gynaek. 1931, 8.

Fellner: Experimentelle Untersuchung über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Plazenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale, Arch. f. Gynaekologie 1913, 100.

Fels: Die Sexualhormone im Blut, Arch. f. Gynaek. 1927, 130.
Über den Wirkungsmechanismus des Hypophysenvorderlappenhormons, 1930, 141. Arch. f. Gynaek.
Zur Frage des Corpus luteum Hormons und seines spezifischen Testes, Zbl. f. Gynaek. 1931, 9.

Frank: Untersuchungen über die Ovarialhormone gravider und nicht gravider Frauen, Klin. Wschrft. 1927, 47.

Fraenkel: Das zeitliche Verhalten der Ovulation und Menstruation, Zbl. f. Gynaek. 1920, 46.

Halban: Zur Lehre von der Menstruation, Zbl. f. Gynaekologie, 1921, 46.

Hermann: Ist die aus dem Corpus luteum bzw. aus der Plazenta hergestellte Substanz geschlechtsspezifisch? Zbl. f. Gynaek. 1920, 51.

Hirsch: Die Schwankungen des Sexualhormongehaltes im Blut der schwangeren Frau, Arch. f. Gynaek. 133.

Hofstätter: Über die Beziehungen zwischen dem befruchteten Ei und dem Corlus luteum, Zbl. f. Gynaek. 1922, 14.

Labhard: Über das Verhalten des Corpus luteum zur Menstruation, Zbl. f. Gynaek. 1920, 8.

Leopold: Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation, Arch. f. Gynaek. 1907.

Meyer, E.: Über Beziehungen zwischen Keimdrüse und Hypophyse, Arch. f. Gynaek. 90.

Meyer, R.: Zur Lehre von der Ovulation und den in Beziehung stehenden Vorgängen, Zbl. f. Gynaek. 1920, 19.
Gibt es beim Affen Menstruation ohne Ovulation, Arch. f. Gynaek. 1924, 122.
Schroeder, R.: Die Ovarialveränderungen bei Blasenmole, Arch. f. Gynaek. 1925, 124.
Stoeckel: Über die zystische Degeneration des Ovars bei Blasenmole, zugleich ein Beitrag zur Histogenese der Luteinzellen, Festschrift f. E. Fritsch, 1901.
Philipp: Sexualhormone, Plazenta und Neugeborenes, Zbl. f. Gynaek. 1929, 38.
Über den Zusammenhang zwischen Histologie und innersekretorischer Wirkung des Hypophysenvorderlappens, Zbl. f. Gynaek. 1930, 49.
Hypophysenvorderlappen und Plazenta, Zbl. f. Gynaekologie, 1930, 8.
Bildungsstätte des Hypophysenvorderlappenhormons, 1930, 30 Zbl. f. Gynaek.
Die biologische Differenzierung der Hypophysenvorderlappenhormone, 1931, I. Zbl. f. Gynaek.
Die Wirkung des Hypophysenvorderlappens und der Plazenta auf die Uterusschleimhaut b. Kaninchen, Zbl. f. Gynaek. 1931, II.
Poos: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Hypophyse, Klin. Wochschrft. 1927, 40.
Schulze-Rhonhoff: Untersuchungen über die hormonale Wirksamkeit des Hypophysenvorderlappens des Fötes im Tierversuch, Zbl. f. Gynaek. 1929, 15.
Siebcke: Ergebnisse von Mengenbestimmungen der Sexualhormone I., Zbl. f. Gynaek. 1929, 39., II. und III. Zbl. f. Gynaek. 1930, 26.
Siegmund: Von der Abhängigkeit der Uterusmuskulatur von den Funktionsphasen des Ovars, Arch. f. Gynaek. 1930, 140. Hypophysenvorderlappen und Sexualfunktion, Zbl. f. Gynaek. 1928, 19.
Zondek, B.: Experimentelle Studien um den Uterus zum Wachstum anzuregen, Arch. f. Gynaek. 1923, 120.
Experimentelle Studien über die Funktion und das Hormon des Ovars, Arch. f. Gynaek. 1926, 127.
Ei und Hormon, Arch. f. Gynaek. 1927, 132.
Hypophysenvorderlappen- und Ovarialhormon im Harn Schwangerer, Klin. Wochschrft. 1927, 28.
Das Hypophysenvorderlappenhormon, Archiv für Gynaekologie, 1930.
Hypophysenvorderlappen, Hypophysenvorderlappenhormon und Plazenta, Zbl. f. Gynaek. 1931, I.

Inhaltsübersicht.

I. Geschichtlicher und sachlicher Überblick über die Sexualhormonforschung. — Einführung in das engere Arbeitsgebiet. — Umschreibung des Aufgabenkreises.

II. Fragestellung. — Versuchsanordnung. — Versuchsausführung. — Kritische Betrachtung und Deutung der Versuchsergebnisse.

III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse und Schluß.

Lebenslauf.

Ich entstamme beiderseits alten deutschen Familien Siebenbürgens. Volks- und Mittelschulbildung erhielt ich bis zum staatlichen Bacalaureat in meiner Vaterstadt Mediasch. 1924 bis 1926 stand ich als Führer in der deutsch-völkischen Jugendbewegung Siebenbürgens.

1926 begann ich das medizinische Studium in Berlin, setzte es in Kiel fort und beendete es 1932 in Berlin.

Konrad Brandsch.